

523, 012  
10 Rec'd PCTO 01 FEB 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. Februar 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/014393 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/5513,  
31/465

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, RU, SG, SY, TR, UA, US, YU, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008236

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 35 556.8 3. August 2002 (03.08.2002) DE

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, RU, SG, SY, TR, UA, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH [DE/DE]; St. Johannes 5, 59368 Werne (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOORMANN, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 5, 59368 Werne (DE). OPITZ, Klaus [DE/DE]; Görlitzerstrasse 102, 48157 Münster (DE). MUCKE, Hermann [AT/AT]; Enenkelstrasse 28/32, A-1160 Wien (AT).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENT AND METHOD FOR REDUCING ALCOHOL AND/OR TOBACCO CONSUMPTION

(54) Bezeichnung: MEDIKAMENT UND VERFAHREN ZUR VERRINGERUNG DES ALKOHOL-UND/ODER TABAKKONSUMS

(57) Abstract: The invention relates to a medicament for the treatment of dependent craving, characterised in that the medicament comprises a combination of two dosage forms, whereby the one dosage form continuously releases at least one nicotinic receptor modulator and the other dosage form permits a rapid presentation of galanthamine into the central nervous system and a two-stage method for the therapy of substance craving by modulation of neuronal nicotinic receptors, in which a permanent treatment by means of a pharmaceutical dosage form which continuously releases a nicotinic receptor modulator on occurrence of strong substance craving, is supplemented by the administration of galanthamine or one of the pharmacologically acceptable salts thereof, which permits a rapid presentation of said modulator into the central nervous system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Medikament zur Behandlung des Suchtverlangens, das dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament aus einer Kombination von zwei Darreichungsformen besteht, wobei die eine Darreichungsform zumindest einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt und die andere Darreichungsform ein schnelles Eintreten von Galanthamin in das Zentralnervensystem ermöglicht, sowie ein zweistufiges Verfahren zur Therapie des Substanzverlangens durch Modulation neuronaler nikotinischer Rezeptoren, bei dem eine permanente Behandlung mittels einer pharmazeutischen Darreichungsform, welche einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt, bei Auftreten starken Substanzverlangens durch Verabreichung von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze mittels einer Darreichungsform ergänzt wird, die ein schnelles Eintreten dieses Modulators in das Zentralnervensystem ermöglicht.

**BEST AVAILABLE COPY**

**Medikament und Verfahren zur Verringerung des Alkohol-  
und/oder Tabakkonsums**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, ein Medikament zur Therapie des Suchtverlangens bereit zu stellen, das eine getrennte oder gleichzeitige Reduktion des gemeinsam auftretenden Alkohol- und Nikotinabusus ermöglicht, unter besonderer Berücksichtigung des den Rückfall begünstigenden Durchbruchsverlangens.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein Medikament zur Therapie des Suchtverlangens, das aus zwei unterschiedlichen Darreichungsformen besteht, um eine verbesserte Therapie des Suchtverlangens bei Alkohol- und/oder Nikotinabusus, unter besonderer Berücksichtigung des den Rückfall begünstigenden Durchbruchsverlangens, zu ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch, ein Medikament zur Therapie des Suchtverlangens bereit zu stellen, das eine getrennte oder gleichzeitige Reduktion des gemeinsam auftretenden Alkohol- und Nikotinabusus ermöglicht, unter besonderer Berücksichtigung des den Rückfall begünstigenden Durchbruchsverlangens, dessen Anwendung die beruflichen oder sozialen Aktivitäten des Patienten nicht gravierend beeinträchtigt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein therapeutisches Verfahren zur getrennten oder gleichzeitigen Reduktion des gemeinsam auftretenden Alkohol- und Nikotinabusus, bei dem das den Rückfall begünstigende Durchbruchsverlangen besonders berücksichtigt wird.

Zudem ist es Gegenstand der Erfindung, dieses therapeutische Verfahren zweistufig zu gestalten, so dass dem grundsätzlichen Verlangen nach Alkohol und/oder Tabakprodukten einerseits und dem vor diesem Hintergrund auftretenden Durchbruchsverlangen andererseits mit unterschiedlichen Therapieansätzen begegnet werden kann.

In neuerer Zeit hat sich die Pharmakologie verstärkt mit dem Symptomkomplex des Substanzverlangens befasst und eine Erklärung für zahlreiche damit in Zusammenhang stehende und bisher nicht befriedigend zu erklärende Verhaltensphänomene im molekularen Bereich geboten. Neurotransmitter, deren Bindung an neuronale Rezeptoren und die als Folge dieser Wechselwirkung bewirkte Modulation der Reizleitung gelten inzwischen als Basis für eine Erklärung des Suchtverhaltens.

Längere Zeit hindurch wurde dem dopaminergen System bei den pharmakologischen Modellvorstellungen des Suchtverhaltens fast ausschließliche Bedeutung beigemessen. Es wurde sogar - in Anlehnung an das „Serotonin-Mangelsyndrom“, mit dem Depression und Zwangshandlungen erklärt werden - das Modell des „Dopamin-Mangelsyndroms“ als hypothetische generalisierte Grundlage suchtbetonten Verhaltens im weiteren Sinne, das heißt auch von Formen des Verhaltens, die nicht mit Substanzkonsum verbunden sind, postuliert. Dem adrenergen und dem serotonergen Reizleitungssystem wurde nur sekundäre Bedeutung beigemessen, vor allem im Zusammenhang mit Depression im Suchtverhalten.

Hinsichtlich des Verlangens nach Alkohol- und Tabakprodukten wurde die die Bedeutung der adrenergen und serotonergen Reizleitungssysteme unterordnende Sicht in den letzten Jahren jedoch erheblich erweitert. Einen wesentlichen Teil des gründlicheren Verständnisses

verdanken wir der Würdigung der Rolle der präsynaptisch lokalisierten nikotinischen Rezeptoren, deren natürlicher Ligand der Neurotransmitter Acetylcholin ist. Im cholinergen System dienen die präsynaptisch lokalisierten Acetylcholinrezeptoren als Autorezeptoren, d.h. sie blockieren die weitere Freisetzung von Acetylcholin, sobald dessen Konzentration in der Synapse einen Grenzwert erreicht. Nikotinische Autorezeptoren finden sich jedoch auch in den dopaminergen, adrenergen und serotonergen Reizleitungssystemen und modulieren dort in vergleichbarer Weise die Freisetzung der jeweiligen Neurotransmitter, sobald Acetylcholin, Nikotin oder ein anderer Ligand an sie bindet.

Neuronale nikotinische Rezeptoren koppeln also das cholinerge Reizleitungssystem mit den Reizleitungssystemen, die Dopamin, Norepinephrin oder Serotonin als Botenstoffe verwenden. Daher erscheint es plausibel anzunehmen, dass eine Erhöhung des cholinergen Tonus, wie sie durch Verabreichung von Medikamenten, welche die Konzentration von Acetylcholin entweder durch Steigerung der Ausschüttung oder durch Hemmung des abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase erhöhen, bewirkt werden kann, auf dem Umweg über nikotinische Rezeptoren auch Auswirkungen auf die Stimmungslage und das Verlangen nach Alkohol und/oder Nikotin haben sollte.

Die Rolle neuronaler nikotinischer Rezeptoren als Schaltstelle zwischen Reizleitungssystemen, die mit unterschiedlichen Neurotransmittern arbeiten, ermöglicht auch eine Neubewertung der bekannten Tatsache, dass Alkoholiker sowie so genannte „Risikotrinker“, die zwar nicht alle Kriterien der Alkoholabhängigkeit nach den derzeit gültigen Schemata der „International Classification of Diseases“ (ICD-10) erfüllen, aber die von der World Health Organization festgesetzten Grenzwerte für

Alkoholkonsum dauerhaft überschreiten, fast immer gleichzeitig starke Raucher sind. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft stellen Alkohol- und/oder Nikotinabusus zu einem erheblichen Teil Auswirkungen einer gemeinsamen, fundamentalen Fehlsteuerung neuronaler nikotinischer Rezeptoren dar.

Trotz der gemeinsamen Auswirkungen auf die neuronalen nikotinischen Rezeptoren infolge von Alkohol- und/oder Nikotinabusus ist eine direkte und nachhaltige gegenseitige Substitution von Alkohol und Nikotin weder im Tiermodell noch im menschlichen Suchtverhalten nachzuweisen. Die pharmakologische Gabe von Nikotin, d. h. beispielsweise mittels transdermaler Gabe, als Kaugummi oder mittels eines Inhalators, beeinflusst gleichzeitig bestehenden Alkoholabusus im Allgemeinen nicht nennenswert. Andererseits ist allgemein bekannt, dass Alkoholentzug ein gleichzeitig bestehendes Rauchverhalten sowohl positiv als auch negativ beeinflussen kann.

Eine Erklärung für dieses Phänomen ist, dass nikotinische Rezeptoren nicht als einfache „Ein-Aus-Schalter“ funktionieren, sondern aufgrund ihrer molekularen Struktur vielmehr der so genannten allosterischen Modulation unterliegen. Unter allosterischer Modulation ist zu verstehen, dass das Ansprechen auf die Bindung eines Liganden von der momentan gegebenen Konfiguration des Rezeptors abhängt, die wiederum durch an andere Stellen bindende Liganden beeinflusst wird.

Zudem ist bei beiden Formen der Sucht die derzeit übliche pharmakologische Rückfallprävention, wie sie im Rauchentzug durch Nikotinpflaster oder Nikotin-Kaugummi bzw. durch Acamprosat oder Naltrexon im Alkoholentzug geübt wird, äußerst mangelhaft. Rückfälle in den Alkohol- oder Nikotinkonsum bzw. in den gemeinsamen Abusus sind in den

ersten Wochen und Monaten nach dem Entzug die Regel. Typischerweise erfolgen die Rückfälle im Rahmen eines so genannten „Durchbruchsverhaltens“, worunter das Nachgeben gegenüber einem plötzlich auftretenden massiven Substanzverlangen vor dem Hintergrund eines sonst beherrschbaren Verlangens zu verstehen ist. Dieses Durchbruchsverlangen wird durch Stress, soziale Reize, Anblick oder Geruch alkoholischer Getränke bzw. Zigarettenrauch oder dergleichen ausgelöst.

Es erscheint somit auf den ersten Blick nahe liegend, dieses im Rahmen einer pharmakologisch unterstützten Abstinenz auftretende akute Verlangen durch eine schnelle Zufuhr einer zusätzlichen Dosis des betreffenden rückfallverzögernden Mittels zu bekämpfen, beispielsweise durch die bedarfsweise Verwendung eines nikotinhalten Kaugummi zusätzlich zu der transdermal verabreichten Basisdosis an Nikotin. Dem Fachmann ist jedoch bekannt, dass dieser Weg keineswegs erfolgversprechend, sondern vielmehr potentiell abhängigkeitsverstärkend und unter Umständen sogar gefährlich ist. So desensibilisiert schnell in das Zentralnervensystem eingebrachtes Nikotin die dortigen nikotinischen Rezeptoren innerhalb von Sekunden bis Minuten weitgehend. Daher ist Rauchen, wodurch Nikotin schneller in das Gehirn gelangt als es auf intravenösem Weg möglich wäre, suchterzeugend, wohingegen transdermal verabreichtes Nikotin zu einem weit langsameren Anstieg der Nikotinkonzentration im Gehirn führt und kein vergleichbar hohes Abhängigkeitspotential hat.

Die auf den ersten Blick nahe liegende therapeutische Vorgehensweise würde daher die Abhängigkeit von Tabakprodukten nur durch eine Abhängigkeit von einem nikotinhalten Entzugsmittel ersetzen. Sinngemäß ähnliche Überlegungen lassen sich auch für die Therapie des Alkoholverlangens anstellen.

Obwohl eine gemeinsame pharmakologische Therapie des Alkohol- und/oder Nikotinabusus auf dem Weg der Beeinflussung nikotinischer Rezeptoren vom gesundheitlichen Standpunkt aus äußerst wünschenswert wäre, existiert eine solche Therapie bislang nicht. Insbesondere hat das „Durchbruchsverlangen“ nach Alkohol und/oder Nikotin bisher keine auch nur annähernd adäquate pharmakologische Therapie erfahren.

Es wurde nunmehr überraschend und nach dem oben Gesagten für den Fachmann in keiner Weise vorhersehbar festgestellt, dass eine Zweikomponenten-Therapie des Alkohol- und/oder Nikotinverlangens dennoch möglich ist, und zwar unter der Voraussetzung, dass zumindest die Behandlung des akut auftretenden Durchbruchsverlangens nach alkoholischen Getränken und/oder Tabakprodukten mit dem Wirkstoff Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze erfolgt.

Ein Ziel der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung eines Medikaments zur Therapie der Alkohol- und/oder Tabaksucht, insbesondere für die Durchführung der Zwei-Komponenten-Therapie zur Behandlung des Alkohol- und/oder Nikotinverlangens.

Das erfindungsgemäße Medikament besteht aus der Kombination von zwei Darreichungsformen, von denen die eine Darreichungsform zumindest einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich an den Patienten abgibt und die andere Darreichungsform ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze in das Zentralnervensystem ermöglicht.

Die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform dient zur Therapie des Basisverlangens nach Alkohol und/oder

Nikotin. Die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen ermöglichende Darreichungsform ermöglicht eine Therapie des trotz der Basistherapie plötzlich auftretenden Verlangens nach Alkohol und/oder Nikotin.

Der Modulator nikotinischer Rezeptoren in der diesen Modulator oder diese Modulatoren kontinuierlich abgebenden Darreichungsform wird vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt, die aus Galanthamin, den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Galanthamins, Nikotin und den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Nikotins besteht. Besonders bevorzugt wird Galanthamin für die den Modulator kontinuierlich abgebende Darreichungsform verwendet.

Die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich freisetzende Darreichungsform kann ein subkutanes Implantat oder ein intramuskulär injizierbares Präparat sein, die einen lang anhaltenden Depoteffekt haben. Als intramuskulär injizierbare Präparate mit lang anhaltendem Depoteffekt kommen beispielsweise Suspensionen aus den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren enthaltenden Mikrokapseln in Betracht. Besonders bevorzugte Darreichungsformen für die kontinuierliche Abgabe sind transdermale therapeutische Systeme.

Die Abgaberate der den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich freisetzende Darreichungsform liegt zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin oder einem der pharmakologisch akzeptablen Salze des Galanthamins bzw. zwischen 5 mg und 50 mg Nikotin oder einem der pharmakologisch akzeptablen Salze des Nikotins pro Tag.



Die Darreichungsformen, die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen in das Zentralnervensystem ermöglichen, enthalten zwischen 1 mg und 5 mg Galanthamin oder zumindest eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes des Galanthamins.

Als Darreichungsformen, die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen in das Zentralnervensystem ermöglichen, kommen feste, im Speichel schnell lösliche, biokompatible Matrices etwa in Form einer Briefmarke in Betracht oder Lösungen, die in die Nasenhöhle eingetropft oder eingesprüht bzw. in der Mundhöhle behalten werden.

Die pernasal oder buccal zu verabreichenden Lösungen können in Form eines flexiblen, zwischen 1 und 5 ml fassenden Kunststoffbehältnisses dargereicht werden, wobei die Kunststoffbehältnisse für die in die Nase einzusprühenden oder einzutropfenden Formulierungen mit entsprechend geformten Düsen versehen sind.

Erfindungsgemäß wird die Kombinationstherapie zur Behandlung des Suchtverlangens bevorzugt derart gestaltet, dass die Therapie des Basisverlangens nach Alkohol und/oder Nikotin durch Erzeugung einer möglichst gleichmäßigen Galanthamin-Konzentration im Zentralnervensystem mittels einer Galanthamin langsam und kontinuierlich abgebenden Darreichungsform durchgeführt wird. Das bei einer derartigen Basistherapie dennoch plötzlich auftretende Verlangen nach Alkohol und/oder Nikotin wird erfindungsgemäß ausschließlich mit Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze therapiert, und zwar derart, dass eine schnelle Resorption des Galanthamins oder seines pharmakologisch akzeptablen Salzes durch die Schleimhaut der Mundhöhle oder Nase möglich ist.

Galanthamin (4a,5,9,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl[6H]-benzofuro-[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol) ist in Form von Tabletten und einer Trinklösung unter dem Handelsnamen Reminyl® zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz zugelassen. Galanthamin moduliert neuronale nikotinische Rezeptoren durch zwei verschiedene Mechanismen: indirekt durch eine Erhöhung der synaptischen Konzentration von Acetylcholin mittels Hemmung der Acetylcholinesterase, und direkt als so genannter allosterisch potenzierender Ligand (APL).

Die Verwendung von Galanthamin oder seiner pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze als Mittel zur Bekämpfung eines Substanzverlangens ist dem Grunde nach bekannt. Die Verwendung zur Therapie des Alkoholabusus wird in der Patentschrift DE 4010079 offenbart. Galanthamin enthaltene transdermale therapeutische Systeme sind aus dem Patent DE 4301783 ebenfalls bekannt. Ein solches transdermales therapeutisches System, als einzige Therapie bei rückfälligen Alkoholikern eingesetzt, verringerte in einer klinischen Studie den Alkoholkonsum im Rückfall, beschleunigte jedoch das Eintreten des Rückfalls im Vergleich zum Placebo. Daraus geht hervor, dass die ausschließliche Verwendung von transdermal verabreichtem Galanthamin bei solchen Patienten keine optimale Therapielösung darstellt.

Die Verwendung von Galanthamin oder seiner pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze zur Bekämpfung des Nikotinkonsums wird in dem Patent DE 4301782 beansprucht. Die zuvor angesprochene klinische Studie ergab bei den Probanden, die auch Raucher waren, Hinweise auf eine allerdings erst nach mehreren Wochen der ausschließlichen Therapie mit transdermal verabreichtem Galanthamin eintretende, relativ geringfügige Verringerung des Zigarettenkonsums. Wiederum scheint die alleinige

Verwendung von transdermal verabreichtem Galanthamin nicht optimal zur Erreichung des Therapieziels.

In keinem der angesprochenen Dokumente ist die Verwendung von Galanthamin in schnell gehirngängiger Form zur Vermeidung oder Behandlung des Durchbruchverlangens vor dem Hintergrund einer Dauertherapie mit Galanthamin oder einer anderen das Alkoholverlangen modifizierenden Substanz erwähnt. Im Gegenteil, Galanthamin wird in diesen Dokumenten ausschließlich unter Betonung auf seine Eignung für die Dauertherapie, insbesondere auch unter Verwendung von Darreichungsformen, die eine verzögerte Freisetzung bewirken, diskutiert und beansprucht.

In der therapeutischen Praxis wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Therapie des Substanzverlangens derart angewandt, dass die zu behandelnde Person, welche entweder klinisch alkoholabhängig mit bestehendem Alkoholkonsum, ein Alkoholiker unter Entzugstherapie oder nach deren Abschluss, oder aber Alkoholabusus im Sinne der WHO-Kriterien betreibend sein kann, wobei die Personen aus jeder dieser Gruppen auch Tabakprodukte konsumieren können, eine Basistherapie mit einem nikotinischen Agonisten erhält, unabhängig davon, ob die betreffende Person bei Therapiebeginn Tabakprodukte konsumiert oder nicht. Die Basistherapie erfolgt bevorzugt durch ein Galanthamin enthaltendes transdermales therapeutisches System, das pro Tag zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin abgibt, kann aber auch durch subkutane Implantate oder intramuskulär injizierbare Präparate mit lang anhaltendem Depoteffekt, die eine entsprechende Freisetzungsrate aufweisen, erfolgen. Injizierbare Suspensionen von mikroverkapseltem Wirkstoff sind dem Fachmann bekannt, insbesondere in der Anwendung mit Psychopharmaka, beispielsweise durch die mikropartikulären Formulierungen gemäß US Patent 6 264 987 oder der WO 00/35423. Ebenso sind biokompatible, abbaubare

subkutane Implantate bekannt, beispielsweise aus dem US Patent 6 312 708.

Alternativ dazu kann die Basistherapie auch mit handelsüblichen, Nikotin enthaltenden transdermalen therapeutischen Systemen durchgeführt werden. Transdermale therapeutische Systeme, die Nikotin als einzigen Wirkstoff zur Bekämpfung des Tabakkonsums enthalten, sind beispielsweise in dem deutschen Patent DE 3629304 oder im US Patent 4 597 961 beschrieben. Im erfindungsgemäßen Sinne verwendbar sind auch die in der WO 01/80837 beanspruchten transdermalen Systeme, die Kombinationen von Nikotin oder dessen Salzen, wahlweise unter zusätzlicher Verwendung nikotinisch wirkender Substanzen wie Lobelin oder Succinylcholin, mit antidepressiv wirkenden Verbindungen enthalten.

Falls die derart behandelte Person trotz dieser Basistherapie ein plötzlich einsetzendes Verlangen nach Alkohol und/oder Tabakprodukten verspürt, oder unmittelbar im Begriff ist, sich in eine Situation zu begeben, in der das Auftreten eines Verlangens nach Alkohol und/oder Tabakprodukten erfahrungsgemäß zu erwarten ist, beispielsweise bei der Teilnahme an Veranstaltungen, bei denen getrunken und geraucht wird, erfolgt eine Selbstverabreichung von 1 bis 5 mg Galanthamin in einer Form, die durch transmukosale Resorption eine innerhalb von Minuten einsetzende und 2 bis 3 Stunden wirksame Absicherung gegen das Durchbruchsverlangen bewerkstelligt. Wesentlich ist dabei, dass diese schnell wirksame Medikation einfach mitzuführen ist und ihre Verabreichung schnell, schmerzlos, sozial unauffällig und ohne Zuhilfenahme von Hilfsmitteln erfolgen kann.

Erfindungsgemäß kann dies in jeweils gleichwertiger Weise durch Aufnahme einer buccalen Lösung aus einem flexiblen, 1

bis 5 ml fassenden Polymerbehältnis in die Mundhöhle erfolgen, oder durch die Aufnahme einer im Speichel schnell löslichen Galanthamin enthaltenden, biokompatiblen festen Matrix, etwa im Format einer Briefmarke, oder durch Einsprühen bzw. Eintropfen entsprechend formulierter Lösungen in die Nase, unter Verwendung von flexiblen Kunststoffbehältnissen mit entsprechend geformten Düsen. Als feste buccale Darreichungsform eignen sich insbesondere die in DE 199 13 731 oder DE 196 52 188 beschriebenen. Pernasale Formulierungen, die sich insbesondere für Alkaloide eignen, sind dem Fachmann ebenso vielfach bekannt, so etwa für Morphin durch die WO 00/76506.

### Patentansprüche

1. Medikament zur Behandlung des Suchtverlangens, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament aus einer Kombination von zwei Darreichungsformen besteht, wobei die eine Darreichungsform zumindest einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt und die andere Darreichungsform ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze in das Zentralnervensystem ermöglicht.
2. Medikament nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Modulator nikotinischer Rezeptoren in der den Modulator kontinuierlich abgebenden Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Galanthamin, den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Galanthamins, Nikotin und den pharmakologisch akzeptablen Salze des Nikotins besteht, wobei Galanthamin bevorzugt wird.
3. Medikament nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus transdermalen therapeutischen Systemen, subkutanen Implantaten und intramuskulär injizierbaren Präparaten besteht.
4. Medikament nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das intramuskulär injizierbare Präparat eine Suspension aus den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren enthaltenden Mikrokapseln ist.
5. Medikament nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich

abgebende Darreichungsform pro Tag zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Galanthamin bzw. zwischen 5 mg und 50 mg Nikotin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Nikotin pro Tag abgibt.

6. Medikament nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform Galanthamin oder ein pharmakologisch akzeptables Salz des Galanthamins in einer Menge von 1 bis 5 mg enthält.
7. Medikament nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus festen, im Speichel schnell löslichen, biokompatiblen Matrices, buccalen Lösungen sowie Sprüh- und Tropflösungen besteht.
8. Medikament nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform für Lösungen ein flexibles, zwischen 1 und 5 ml fassendes Kunststoffbehältnis ist.
9. Medikament nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis mit Düsen versehen ist, durch die die Lösung in die Nase eingesprüht oder eingetropft werden kann.

10. Verfahren zur Therapie des Substanzverlangens durch Modulation neuronaler nikotinischer Rezeptoren, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein zweistufiges Verfahren handelt, bei dem eine permanente Behandlung mittels einer pharmazeutischen Darreichungsform, welche einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt, bei Auftreten starken Substanzverlangens durch Verabreichung von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze mittels einer Darreichungsform ergänzt wird, die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze in das Zentralnervensystem ermöglicht.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Substanzverlangen ein Verlangen nach alkoholischen Getränken und/oder Tabakprodukten ist.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Modulator nikotinischer Rezeptoren in der den Modulator kontinuierlich abgebenden Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Galanthamin, den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Galanthamins, Nikotin und den pharmakologisch akzeptablen Salze des Nikotins besteht, wobei Galanthamin bevorzugt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus transdermalen therapeutischen Systemen, subkutanen Implantaten und intramuskulär injizierbaren Präparaten besteht.



14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das subkutan injizierbare Präparat eine Suspension aus den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren enthaltenden Mikrokapseln zur intramuskulären Injektion ist.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform pro Tag zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Galanthamin bzw. zwischen 5 mg und 50 mg Nikotin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Nikotin pro Tag abgibt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform Galanthamin oder ein pharmakologisch akzeptables Salz des Galanthamins in einer Menge von 1 bis 5 mg enthält.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus festen, im Speichel schnell löslichen, biokompatiblen Matrices, buccalen Lösungen sowie Sprüh- und Tropflösungen besteht.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende

Darreichungsform für Lösungen ein flexibles, zwischen 1 und 5 ml fassendes Kunststoffbehältnis ist.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis mit Düsen versehen ist, durch die die Lösung in die Nase eingesprüht oder eingetropft werden kann.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/5513 A61K31/465

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EMBASE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 38686 A (CONDE VALENTIN FLORENT VICTOR ; GILIS PAUL MARIE VICTOR (BE); MCGEE) 6 July 2000 (2000-07-06)	1, 2, 5-9
Y	page 2, line 23 - line 24; examples 4-6	10-12, 15, 16, 18, 19
Y	OPITZ K: "Tobacco dependence and remedies for withdrawal" PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG 1996 GERMANY, vol. 141, no. 26, 1996, pages 46-48, XP001155945 ISSN: 0031-7136 page 47, column 3, paragraph 1 page 48, column 1, paragraph 2	1-19

---  
-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2003

Date of mailing of the international search report

10/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08236

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 43 01 782 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;HF ARZNEIMITTELFORSCH GMBH (DE)) 25 August 1994 (1994-08-25) page 3, line 57 - line 66; table 1 -----	1-3, 5, 8-15, 18, 19
Y	WO 97 47304 A (CONDE VALENTIN FLORENT VICTOR ;GILIS PAUL MARIE VICTOR (BE); JANSS) 18 December 1997 (1997-12-18) page 1, line 35 - line 38; examples 1-3 -----	1, 6-11, 16-19
Y	US 5 589 475 A (SNORRASON ERNIR) 31 December 1996 (1996-12-31) column 10, line 41 - line 42 column 10, line 62 column 11, line 6 - line 8 -----	1, 2, 4, 10, 13, 14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP03/08236

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038686	A	06-07-2000	AU 2100600 A	31-07-2000
			BG 105564 A	31-01-2002
			BR 9916835 A	25-09-2001
			CA 2358062 A1	06-07-2000
			CN 1331596 T	16-01-2002
			CZ 20012182 A3	16-01-2002
			EE 200100319 A	15-10-2002
			WO 0038686 A1	06-07-2000
			EP 1140105 A1	10-10-2001
			HR 20010463 A1	31-08-2002
			HU 0104778 A2	29-04-2002
			JP 2002533396 T	08-10-2002
			NO 20012857 A	08-06-2001
			NZ 511643 A	25-07-2003
			PL 349501 A1	29-07-2002
			SK 8862001 A3	05-02-2002
			TR 200101822 T2	21-11-2001
			ZA 200105132 A	21-06-2002
DE 4301782	C	25-08-1994	DE 4301782 C1	25-08-1994
			AT 146677 T	15-01-1997
			AU 685075 B2	15-01-1998
			AU 5881894 A	15-08-1994
			CA 2153570 A1	04-08-1994
			CZ 9501843 A3	14-02-1996
			DE 59401401 D1	06-02-1997
			DK 680326 T3	23-06-1997
			WO 9416708 A1	04-08-1994
			EP 0680326 A1	08-11-1995
			ES 2098920 T3	01-05-1997
			GR 3022862 T3	30-06-1997
			HR 940029 A1	30-06-1997
			HU 72670 A2	28-05-1996
			IL 108234 A	31-10-1996
			JP 8505633 T	18-06-1996
			NO 952906 A	21-07-1995
			NZ 259858 A	24-03-1997
			PL 309604 A1	30-10-1995
			SI 9400028 A	30-09-1994
			SK 89095 A3	08-05-1996
			US 5643905 A	01-07-1997
			ZA 9400413 A	09-09-1994
WO 9747304	A	18-12-1997	AU 726212 B2	02-11-2000
			AU 3174397 A	07-01-1998
			BG 102991 A	31-08-1999
			BR 9709729 A	10-08-1999
			CA 2257431 A1	18-12-1997
			CN 1222077 A ,B	07-07-1999
			CZ 9804034 A3	17-03-1999
			EA 1193 B1	25-12-2000
			EE 3337 B1	15-02-2001
			WO 9747304 A1	18-12-1997
			EP 0915701 A1	19-05-1999
			HR 970321 A1	30-04-1998
			HU 9903476 A2	28-03-2000
			IL 127519 A	25-07-2002
			JP 2000511918 T	12-09-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/08236

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**see supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ ISA/210**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 1

Although claims 10-19 concern a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the alleged effects of the composition.

Continuation of Box I, 1

PCT Rule 39.1(iv) – Method for treatment of the human or animal body by therapy.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/E 03/08236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9747304	A	KR 2000015851 A	15-03-2000
		NO 985815 A	11-12-1998
		NZ 333280 A	29-09-1999
		PL 330431 A1	10-05-1999
		SK 169698 A3	08-10-1999
		TR 9802592 T2	22-03-1999
		TW 506836 B	21-10-2002
		US 6099863 A	08-08-2000
		US 6358527 B1	19-03-2002
		ZA 9705281 A	14-12-1998
US 5589475	A 31-12-1996	US 5633238 A	27-05-1997
		AT 178791 T	15-04-1999
		AU 663086 B2	28-09-1995
		AU 1873692 A	30-12-1992
		AU 1886392 A	30-12-1992
		CA 2103022 A1	15-11-1992
		DE 69228928 D1	20-05-1999
		DE 69228928 T2	28-10-1999
		WO 9220328 A2	26-11-1992
		DK 584285 T3	25-10-1999
		EP 0515302 A1	25-11-1992
		EP 0584285 A1	02-03-1994
		EP 0879596 A2	25-11-1998
		ES 2129450 T3	16-06-1999
		GR 3030046 T3	30-07-1999
		IE 921548 A1	18-11-1992
		IE 990887 A1	13-12-2000
		JP 6507621 T	01-09-1994
		JP 2002326959 A	15-11-2002
		NO 934103 A	12-11-1993
		NO 983939 A	12-11-1993
		NZ 242743 A	24-02-1997
		US 5336675 A	09-08-1994
		AT 183084 T	15-08-1999
		AU 658424 B2	13-04-1995
		CA 2062094 A1	15-11-1992
		CA 2108880 A1	15-11-1992
		DE 69229781 D1	16-09-1999
		DE 69229781 T2	05-01-2000
		WO 9220327 A1	26-11-1992
		DK 584185 T3	07-02-2000
		EP 0515301 A2	25-11-1992
		EP 0584185 A1	02-03-1994
		ES 2134215 T3	01-10-1999
		GR 3031559 T3	31-01-2000
		IE 921547 A1	18-11-1992
		JP 3291730 B2	10-06-2002
		JP 6507617 T	01-09-1994
		NO 934104 A	12-11-1993
		NZ 242744 A	24-02-1997
		US 5312817 A	17-05-1994
		ZA 9203505 A	24-02-1993
		ZA 9203506 A	24-02-1993



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/5513 A61K31/465

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EMBASE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 38686 A (CONDE VALENTIN FLORENT VICTOR ;GILIS PAUL MARIE VICTOR (BE); MCGEE) 6. Juli 2000 (2000-07-06)	1,2,5-9
Y	Seite 2, Zeile 23 - Zeile 24; Beispiele 4-6	10-12, 15,16, 18,19
Y	OPITZ K: "Tobacco dependence and remedies for withdrawal" PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG 1996 GERMANY, Bd. 141, Nr. 26, 1996, Seiten 46-48, XP001155945 ISSN: 0031-7136 Seite 47, Spalte 3, Absatz 1 Seite 48, Spalte 1, Absatz 2 -/-	1-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Oktober 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, F

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 43 01 782 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;HF ARZNEIMITTELFORSCH GMBH (DE)) 25. August 1994 (1994-08-25) Seite 3, Zeile 57 - Zeile 66; Tabelle 1 ----	1-3,5, 8-15,18, 19
Y	WO 97 47304 A (CONDE VALENTIN FLORENT VICTOR ;GILIS PAUL MARIE VICTOR (BE); JANSS) 18. Dezember 1997 (1997-12-18) Seite 1, Zeile 35 - Zeile 38; Beispiele 1-3 -----	1,6-11, 16-19
Y	US 5 589 475 A (SNORRASON ERNIR) 31. Dezember 1996 (1996-12-31) Spalte 10, Zeile 41 - Zeile 42 Spalte 10, Zeile 62 Spalte 11, Zeile 6 - Zeile 8 -----	1,2,4, 10,13,14

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 10-19 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

---

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der gleichen Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/03/08236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0038686	A	06-07-2000	AU 2100600 A 31-07-2000
			BG 105564 A 31-01-2002
			BR 9916835 A 25-09-2001
			CA 2358062 A1 06-07-2000
			CN 1331596 T 16-01-2002
			CZ 20012182 A3 16-01-2002
			EE 200100319 A 15-10-2002
			WO 0038686 A1 06-07-2000
			EP 1140105 A1 10-10-2001
			HR 20010463 A1 31-08-2002
			HU 0104778 A2 29-04-2002
			JP 2002533396 T 08-10-2002
			NO 20012857 A 08-06-2001
			NZ 511643 A 25-07-2003
			PL 349501 A1 29-07-2002
			SK 8862001 A3 05-02-2002
			TR 200101822 T2 21-11-2001
			ZA 200105132 A 21-06-2002
DE 4301782	C	25-08-1994	DE 4301782 C1 25-08-1994
			AT 146677 T 15-01-1997
			AU 685075 B2 15-01-1998
			AU 5881894 A 15-08-1994
			CA 2153570 A1 04-08-1994
			CZ 9501843 A3 14-02-1996
			DE 59401401 D1 06-02-1997
			DK 680326 T3 23-06-1997
			WO 9416708 A1 04-08-1994
			EP 0680326 A1 08-11-1995
			ES 2098920 T3 01-05-1997
			GR 3022862 T3 30-06-1997
			HR 940029 A1 30-06-1997
			HU 72670 A2 28-05-1996
			IL 108234 A 31-10-1996
			JP 8505633 T 18-06-1996
			NO 952906 A 21-07-1995
			NZ 259858 A 24-03-1997
			PL 309604 A1 30-10-1995
			SI 9400028 A 30-09-1994
			SK 89095 A3 08-05-1996
			US 5643905 A 01-07-1997
			ZA 9400413 A 09-09-1994
WO 9747304	A	18-12-1997	AU 726212 B2 02-11-2000
			AU 3174397 A 07-01-1998
			BG 102991 A 31-08-1999
			BR 9709729 A 10-08-1999
			CA 2257431 A1 18-12-1997
			CN 1222077 A , B 07-07-1999
			CZ 9804034 A3 17-03-1999
			EA 1193 B1 25-12-2000
			EE 3337 B1 15-02-2001
			WO 9747304 A1 18-12-1997
			EP 0915701 A1 19-05-1999
			HR 970321 A1 30-04-1998
			HU 9903476 A2 28-03-2000
			IL 127519 A 25-07-2002
			JP 2000511918 T 12-09-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/03/08236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9747304	A	KR 2000015851 A	15-03-2000
		NO 985815 A	11-12-1998
		NZ 333280 A	29-09-1999
		PL 330431 A1	10-05-1999
		SK 169698 A3	08-10-1999
		TR 9802592 T2	22-03-1999
		TW 506836 B	21-10-2002
		US 6099863 A	08-08-2000
		US 6358527 B1	19-03-2002
		ZA 9705281 A	14-12-1998
US 5589475	A 31-12-1996	US 5633238 A	27-05-1997
		AT 178791 T	15-04-1999
		AU 663086 B2	28-09-1995
		AU 1873692 A	30-12-1992
		AU 1886392 A	30-12-1992
		CA 2103022 A1	15-11-1992
		DE 69228928 D1	20-05-1999
		DE 69228928 T2	28-10-1999
		WO 9220328 A2	26-11-1992
		DK 584285 T3	25-10-1999
		EP 0515302 A1	25-11-1992
		EP 0584285 A1	02-03-1994
		EP 0879596 A2	25-11-1998
		ES 2129450 T3	16-06-1999
		GR 3030046 T3	30-07-1999
		IE 921548 A1	18-11-1992
		IE 990887 A1	13-12-2000
		JP 6507621 T	01-09-1994
		JP 2002326959 A	15-11-2002
		NO 934103 A	12-11-1993
		NO 983939 A	12-11-1993
		NZ 242743 A	24-02-1997
		US 5336675 A	09-08-1994
		AT 183084 T	15-08-1999
		AU 658424 B2	13-04-1995
		CA 2062094 A1	15-11-1992
		CA 2108880 A1	15-11-1992
		DE 69229781 D1	16-09-1999
		DE 69229781 T2	05-01-2000
		WO 9220327 A1	26-11-1992
		DK 584185 T3	07-02-2000
		EP 0515301 A2	25-11-1992
		EP 0584185 A1	02-03-1994
		ES 2134215 T3	01-10-1999
		GR 3031559 T3	31-01-2000
		IE 921547 A1	18-11-1992
		JP 3291730 B2	10-06-2002
		JP 6507617 T	01-09-1994
		NO 934104 A	12-11-1993
		NZ 242744 A	24-02-1997
		US 5312817 A	17-05-1994
		ZA 9203505 A	24-02-1993
		ZA 9203506 A	24-02-1993

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**